UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

PARIJS

ANNÉE 1972

N° 129

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre-Marie SINET

né à Paris, le 14 Mai 1946

Présentée et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION A L'ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS DE DOSAGES D'ACIDES AMINES SANGUINS

Président : M. Jérôme LEJEUNE, Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNÉE 1972 N°.....

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre-Marie SINET

né à Paris, le 14 Mai 1946

Présentée et soutenue publiquement le.....1972

CONTRIBUTION A L'ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS DE DOSAGES D'ACIDES AMINES SANGUINS

Président : M. Jérôme LEJEUNE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme,

A ma Fille,

A mes Parents,

A mes Frères et Soeurs,

A toute ma Famille.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0032

A Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE

Professeur de Génétique Fondamentale

qui m'a appris la Cytogénétique
qui m'a inspiré ce travail
qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude
et de mon attachement pour m'avoir accueilli dans son
laboratoire et pour l'exemple qu'il représente.

A Monsieur le Professeur Henri JEROME

Professeur de Biochimie Générale
Doyen de la Faculté Necker-Enfants Malades

que je remercie de m'avoir confié l'analyse statistique des résultats de dosages effectués dans son service.
Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CASTETS
Attaché à l'INSERM
qui a réalisé les dosages et m'a fait bénéficier de son expérience.

A Monsieur Pierre DEBRAY
Ingénieur

A Mademoiselle le Docteur PRIEUR
Assistante de Génétique.

A Monsieur VALLERON
Assistant à l'Unité de Recherches Statistiques de l'INSERM

qui ont participé à l'élaboration de ce travail
Qu'ils trouvent ici l'expression de mes chaleureux remerciements.

A Monsieur le Docteur Bernard DUTRILLAUX

A Mademoiselle le Docteur Odile RAOUL

A Mademoiselle le Docteur Marie-Odile RETHORE

que je remercie pour leur accueil au sein de l'équipe de recherche du Professeur Jérôme LEJEUNE.

A Madame DALLO

A Madame LENNE

A Madame PETIT

qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Avec mes remerciements.

I - INTRODUCTION

1 - Préliminaire

2 - Protocole et produits dosés

3 - Résultats des dosages

II - COMPARAISON DES MOYENNES

1 - Comparaison par le test de Student Fisher

2 - Analyse de la variance

3 - Conclusions

III - ETUDES DES CORRELATIONS ENTRE ACIDES AMINES

1 - Introduction

2 - Comparaison entre trisomiques 21 et témoins :
Indice comparatif pour chaque produit dosé.

3 - Proposition d'un modèle biochimique pour expliquer les coefficients de corrélations et leurs différences éventuelles.

IV - CONCLUSIONS

I - INTRODUCTION

Comme toute aberration chromosomique autosomique , la trisomie 21 (LEJEUNE 1959) (1) est à l'origine de profondes modifications morphologiques et psychologiques, en particulier la débilité mentale. Dans cette maladie par surdosage génique , l'existence d'anomalies concernant le métabolisme d'un ou de plusieurs acides aminés est très vraisemblable. D'une part, l'effet probable de dosage génique (LEJEUNE 1960) (2) pourrait affecter ces métabolismes : un gène induirait la synthèse d'une quantité K_1 d'une enzyme donnée, deux gènes $2K_1$, trois gènes $3K_1$; la synthèse accrue de certains enzymes provoquerait une accélération de certaines voies métaboliques. D'autre part, les conséquences pathologiques des maladies métaboliques prouvent que les amino-acides sont essentiels à l'équilibre physiologique de l'organisme humain , équilibre modifié dans la trisomie 21.

En 1960, H. JEROME, J. LEJEUNE et R. TURPIN décrivaient chez les trisomiques 21 une réduction de l'excrétion urinaire de certains métabolites du Tryptophane (3) . L'exploration approfondie de ce métabolisme a conduit ces auteurs à l'hypothèse d'une accélération de la voie de dégradation passant par la 3-hydroxy-cynurénine et d'un ralentissement de la synthèse de l'Acide 5-hydroxy-indol-acétique, précurseur de la sérotonine (4,5)

Il est vraisemblable que, parmi tous les acides aminés, le Tryptophane ne soit pas le seul affecté.

Si l'on compare le taux des amino-acides sanguins dosés chez des trisomiques 21 et des témoins, les résultats sont au premier abord décevants. Ceci parce que les effets d'un surdosage génique sont difficiles à mettre en évidence parce que moins "brutaux" que ceux dûs à un blocage enzymatique. Les difficultés sont de deux ordres :

- la variance des taux des produits dosés risque de masquer une différence de moyenne réelle

- des moyennes égales ne peuvent faire écarter l'existence d'une anomalie biochimique. Preuve en est le cas du Tryptophane dont le niveau sanguin n'est pas modifié chez les trisomiques 21.

L'objet de cette thèse a été d'utiliser des résultats de chromatographies des acides aminés sanguins et de quelques uns de leurs métabolites pour comparer des sujets trisomiques 21 et normaux par une analyse statistique plus précise que la simple différence des moyennes.

Les résultats de cette comparaison nous permettront de désigner les acides aminés dont le métabolisme est très probablement anormal dans la trisomie 21.

Les dosages ont été effectués dans le service du Professeur JEROME par le Docteur CASTETS. Je les remercie très vivement d'avoir bien voulu me communiquer leurs données et de m'en avoir confié l'analyse.

2 - Protocole et produits dosés

a) Echantillon

Les dosages ont porté sur 22 sujets en tout, soit 11 trisomiques et 11 témoins, enfants d'âge compris entre 4 ans 2 mois et 8 ans 6 mois.

Ces 22 enfants ont été choisis dans 11 familles, de façon à pouvoir examiner dans une même famille à la fois un témoin et un trisomique 21. Aucun n'avait été malade dans le mois précédent et n'avait pris de médicament depuis 8 jours. De plus les enfants d'une même famille étaient soumis au même régime alimentaire depuis 48 heures. Les prélèvements sanguins furent effectués le matin sur des sujets n'ayant pris aucun aliment après leur diner de la veille.

b) Produits dosés

Les dosages ont été effectués dans le service du Professeur JEROME par chromatographie des sérums de chaque individu (chromatographies sur colonne échangeuse d'ions, type Technicon; durée de passage des sérums : 20 h)

Ont été mesurés, par la même personne ignorant l'identité des chromatographies, les acides aminés suivants et quelques uns de leurs métabolites : Taurine, Urée, ac. Aspartique, Thréonine, Sérine, Glutamine, ac.Glutanique, Proline, Citrulline, Glycocolle, Alanine, ac. α aminobutyrique, Valine, Méthionine, Isoleucine, Leucine, Tyrosine, Phénylalanine, Ethanolamine , Ammoniaque, Ornithine, Lysine, Tryptophane, Histidine, Arginine.

Nous avons également noté l'âge, la surface corporelle, le temps de conservation des sérums (à - 20°C) dans l'attente de leur passage sur colonne.

3 - Résultats des dosages

Ils figurent sur les tableaux I et II.

Les produits dosés sont exprimés en μ moles par litre de sérum, l'âge en jours de vie, la surface corporelle en $m^2\ 10^{-2}$ (abaques Geigy) , le temps de conservation des sérums (t) en jours.

Les numéros des chromatographies représentent chaque sujet ; la lettre qui lui est associée désigne la famille à laquelle il appartient.

- - - - - - -

	A369	B371	C373	D374	E376	F378	G380	H383	I384	J388	K389
TAU.	156.4	117.2	134.9	160.4	199.4	154.3	70.5	85.3	94.4	107.3	120.8
URE.	3224	3502	2849	3856	2516	3431	3519	2803	3755	2883	2419
ASP.	28.7	19.2	26.7	34.7	48.0	29.0	11.2	13.9	17.4	26.8	29.2
THR.	167.8	100.8	154.9	133.9	128.6	143.4	95.3	139.3	138.5	187.0	129.7
SER.	227.3	161.6	200.4	173.5	189.3	163.0	101.0	165.7	159.1	194.4	164.0
GLN.	1094	774.5	800.4	963.8	819.4	698.4	791.8	848.8	674.5	841.2	834.0
GLU.	135.6	95.3	108.2	81.6	208.9	83.8	58.5	65.2	62.8	113.0	114.0
PRO.	175.2	97.2	115.7	88.0	216.7	124.6	86.0	179.4	105.9	151.2	180.0
CIT.	37.7	27.4	21.5	32.8	27.8	40.6	29.4	30.7	37.0	20.0	26.9
GLY.	261.7	150.8	287.2	216.8	325.2	253.3	167.9	262.5	227.5	257.0	243.6
ALA.	286.6	241.1	340.0	282.5	412.4	347.1	238.1	550.1	361.6	299.4	261.1
aNB.	16.4	13.7	16.5	21.8	19.0	16.3	21.5	19.0	26.4	18.3	14.2
VAL.	193.8	199.4	195.9	212.2	195.9	219.2	203.6	238.3	218.7	219.3	186.7
MET.	22.7	14.7	18.3	25.1	22.4	25.7	18.3	20.0	18.9	22.7	17.1
ILE.	54.0	51.5	45.6	59.3	47.8	61.1	58.6	57.2	50.1	52.7	44.6
LEU.	115.2	106.4	101.5	134.8	110.5	123.5	118.9	112.6	104.8	126.2	104.4
TYR.	57.2	42.9	54.5	85.8	56.8	62.0	48.0	65.8	51.1	56.2	54.1
PHE.	58.2	50.4	49.8	66.8	53.0	57.4	48.8	63.5	46.2	60.0	48.8
ETH.	9.1	7.3	9.2	14.4	15.6	11.8	15.0	5.6	5.9	10.4	7.9
AMM.	584.2	443.1	454.1	399.0	351.5	249.1	309.1	353.4	211.0	300.2	348.8
ORN.	81.3	51.7	72.3	121.9	101.0	87.4	64.8	98.5	71.5	78.6	83.8
LYS.	172.8	120.0	209.4	208.7	206.3	203.7	153.0	173.4	167.9	224.9	186.8
TRY.	50.4	41.6	44.1	117.8	69.5	84.9	76.2	83.8	60.4	47.6	75.3
HIS.	100.2	78.8	85.1	105.9	91.3	91.6	80.0	94.3	74.3	89.7	99.7
ARG.	90.8	92.2	102.3	93.9	87.1	91.9	99.9	83.8	77.9	93.7	77.3
AGE.	2184	2534	1733	2688	2221	2529	2293	2514	2209	2852	2483
S.C.	81	76	75	107	71	84	73	84	75	99	76
T.C.	29	26	23	16	22	14	15	17	19	44	20

TABLEAU I: Résultats des dosages effectués chez les Témoins.

	A368	B370	C372	D375	E377	F379	G381	H382	I385	J387	K390
TAU.	195.7	82.5	97.5	192.8	158.4	174.7	71.1	112.7	119.5	72.1	172.4
URE.	3064	4029	3089	3658	4042	3536	3321	4054	4362	4252	2836
ASP.	34.2	18.0	30.5	39.1	40.4	20.8	14.7	14.7	15.4	20.6	38.5
THR.	139.5	119.4	170.3	117.7	130.9	138.5	76.1	146.2	127.3	159.6	102.5
SER.	193.3	148.9	209.3	170.0	191.9	152.1	100.7	151.4	153.6	146.4	149.1
GLN.	800.2	737.7	923.3	778.2	780.3	782.7	636.2	782.3	828.6	660.1	753.9
GLU.	143.4	120.4	157.6	122.5	234.9	101.9	75.3	69.9	138.6	94.8	133.2
PRO.	166.5	107.9	148.6	137.9	157.5	129.8	96.9	166.5	105.6	149.2	186.9
CIT.	32.9	31.4	10.3	32.5	39.8	36.2	38.6	46.2	37.1	37.6	27.7
GLY.	276.6	175.3	210.8	233.8	321.4	295.6	156.2	321.9	254.0	219.1	235.2
ALA.	293.6	266.6	230.8	497.6	305.2	479.3	255.2	466.0	341.7	388.4	299.0
aNB.	11.0	10.7	32.1	18.3	15.3	14.6	22.3	23.1	26.6	17.1	12.2
VAL.	155.0	178.0	209.1	213.1	134.1	200.6	247.8	224.6	201.6	269.6	173.0
MET.	19.2	15.8	17.4	29.3	34.1	23.3	13.0	21.1	23.2	23.6	18.5
ILE.	48.0	44.9	57.8	58.7	37.8	54.4	80.9	60.0	51.4	64.0	51.3
LEU.	91.5	94.9	120.2	133.1	90.8	114.0	152.2	105.6	114.9	120.8	110.1
TYR.	50.1	48.0	45.8	63.1	78.6	57.2	47.3	52.1	57.0	75.8	54.8
PHE.	54.9	48.8	54.5	76.8	70.4	55.2	45.9	53.0	60.8	62.0	50.1
ETH.	11.3	30.3	11.3	13.7	16.0	10.9	28.9	7.6	10.2	20.0	9.2
AMM.	475.7	328.1	378.8	328.2	361.9	281.9	256.5	270.9	246.4	723.7	333.8
ORN.	71.1	68.6	79.0	63.0	103.2	113.0	65.6	81.8	65.6	61.7	76.1
LYS.	160.2	144.3	198.8	175.3	177.0	248.3	131.4	169.0	74.7	215.1	165.7
TRY.	45.1	51.5	27.0	67.0	63.1	87.6	78.0	72.7	57.0	72.1	52.4
HIS.	85.0	79.7	80.6	92.0	99.7	102.4	67.8	83.5	92.7	73.9	84.8
ARG.	76.4	96.6	66.8	92.2	78.0	77.2	68.5	73.9	88.2	104.2	85.8
AGE.	1544	2896	2081	2245	2758	1594	1767	3156	1604	2114	2046
S.C.	54	84	74	75	89	60	59	79	57	69	57
T.C.	28	25	22	17	23	17	16	16	20	43	23

TABLEAU II: Résultats des dosages effectués chez les Trisomiques 21.

II - COMPARAISON DES MOYENNES

1 - Comparaison des moyennes par le test t de Student Fischer

Les résultats de cette comparaison figurent au tableau III Seule l'Urée est significativement plus élevée chez les trisomiques 21 que chez les témoins.

2 - Analyse de la variance ; Méthode des "blocs"

a) justification de la constitution des "blocs familles"

Soit à comparer les effets de deux états (être ou non trisomique 21) sur des variables quelconques (ici les acides aminés). Si l'on choisit pour cela des individus pris au hazard dans les populations de malades et de non malades, leur hétérogénéité naturelle risque de masquer les différences éventuelles. On a donc toujours intérêt, surtout si l'on pense que la fluctuation des variables étudiées est grande d'un sujet à l'autre, à regrouper les individus en sous groupes plus homogènes ou blocs à l'intérieur desquels portera la comparaison. La méthode la plus adéquate est de constituer des groupes homogènes pour un ou plusieurs facteurs dont on sait qu'ils influent beaucoup sur le taux des variables étudiées.

Ainsi il nous a semblé qu'en regroupant par famille les sujets à comparer, nous controlions mieux au moins deux facteurs pouvant à priori affecter la fluctuation des acides aminés :

- le régime car les individus d'une même famille ont eu des repas identiques au cours des 48 h précédant l'examen

Acides Aminés et autres produits dosés	TEMOINS		TRISOMIQUES 21		t
	Moyenne	Ecart type de la moy.	Moyenne	Ecart type de la moy.	
TAU.	127.34	11.49	131.76	14.58	0.24
URE.	3159.6	148.53	3658.4	158.7	2.3*
ASP.	25.89	3.12	26.07	3.17	0.04
THR.	138.1	7.96	129.81	7.89	0.74
SER.	172.66	9.61	160.42	8.91	0.93
GLN.	830.97	35.04	769.41	23.28	1.46
GLU.	102.42	12.94	126.57	13.71	1.29
PRO.	138.16	13.42	141.2	8.65	0.19
CIT.	30.15	1.96	33.67	2.76	1.04
GLY.	241.23	15.01	245.43	16.56	0.19
ALA.	329.1	27.43	347.57	28.82	0.46
aNB.	18.46	1.12	18.47	2.06	0.00
VAL.	207.53	4.61	200.57	11.9	0.55
MET.	20.52	1.04	21.67	1.83	0.54
ILE.	52.96	1.70	55.38	3.4	0.64
LEU.	114.43	3.16	113.48	5.56	0.15
TYR.	52.67	3.38	57.24	3.35	0.09
PHE.	54.8	2.04	57.49	2.83	0.10
ETH.	10.2	1.08	15.39	2.35	2.01
AMM.	363.96	31.37	362.29	41.16	0.03
ORN.	82.97	5.78	77.15	5.05	0.76
LYS.	184.33	9.26	169.01	13.62	0.93
TRY.	68.32	6.87	61.21	5.12	0.83
HIS.	90.01	2.97	85.64	3.15	1.03
ARG.	90.07	2.42	82.51	3.58	1.75

TABLEAU III:-Moyennes et Ecart type des moyennes.
-Comparaison des moyennes par le test t de Student Fisher.

*:Test t significatif à 5% .

- Abréviations:TAU:Taurine;URE:Urée;ASP:Ac.Aspartique;THR:Thréonine SER:Sérine;GLN:Glutamine;GLU:Ac.Glutamique;PRO:Proline;CIT:Citrulline;GLY:Glycine;ALA:Alanine;aNB:Ac.alpha-amino-butyrique;VAL:Valine;MET:Méthionine;ILE:Isoleucine;LEU:Leucine;TYR:Tyrosine;PHE:Phényl-alanine; ETH:Ethanolamine;ORN:Ornithine;LYS:Lysine;TRY:Tryptophane;AMM:Ammoniaque;HIS:Histidine;ARG:Arginine.
- Résultats exprimés en micro-moles par litre de sérum.

- le capital génique, controlant le métabolisme des produits dosés, car la ressemblance entre deux germains est statistiquement plus grande qu'entre deux sujets non apparentés.

b) Analyse de la variance (6)

Sans entrer dans les détails méthodologiques le principe en est de décomposer pour chaque variable, la fluctuation totale des observations en trois termes : l'un relatif au "facteur traitement" - l'autre au'facteur bloc" , et le dernier "résiduel". De ces trois termes on déduit l'estimation de trois variances : entre traitements, entre blocs et résiduelle . Le F de Fisher $\frac{\text{variance entre traitements}}{\text{variance résiduelle}}$ teste la significativité de la différence des moyennes entre témoins et trisomiques 21 pour la variable considérée.

Le F $\frac{\text{variance entre blocs}}{\text{variance résiduelle}}$ teste la significativité de l'hétérogénéité des familles pour les variables considérées.

c) Résultats

Comme le montre le tableau IV, nous voyons que trois nouvelles différences apparaissent significatives : chez les trisomiques 21 les moyennes de l'acide glutamique et de l'ethanolamine sont plus élevées, alors que la moyenne de la sérine est abaissée.

3 - Conclusions

a) Hétérogénéité des familles pour certaines variables -

Il est intéressant de constater que sont influencés par le facteur famille les produits suivants : (classés dans l'ordre décroissant des F "entre blocs"):

Sérine, Ac.Aspartique, Ac.Glutamique, Thréonine, Glycine, Proline, Taurine, Alanine, Lysine, Méthionine, Tryptophane .

Parmi ceux-ci , certains appartiennent à des mêmes

Acides Aminés et autres produits dosés	F entre blocs .	F entre traitements .
TAU.	5.13**	0.17
URE.	1.58	6.8*
ASP.	12.23***	0.01
THR.	8.38**	2.56
SER.	13.16***	6.17*
GLN.	0.98	2.12
GLU.	11.73***	10.43**
PRO.	6.45**	0.13
CIT.	2.04	1.64
GLY.	6.61**	0.13
ALA.	4.36*	0.34
aNB.	2.65	0.00
VAL.	2.27	0.48
MET.	3.63*	0.68
ILE.	2.21	0.65
LEU.	2.17	0.03
TYR.	1.81	0.01
PHE.	2.82	1.13
ETH.	1.68	5.39*
ORN.	1.67	0.77
LYS.	3.98*	2.14
TRY.	3.29*	1.47
AMM.	1.59	0.00
HIS.	2.1	1.00
ARG.	0.62	2.47

TABLEAU IV:Analyse de la Variance

*:F significatif à 5% ; **:F significatif à 1% ;
***:F significatif à 1‰ .

chainons métaboliques : Sérine, Glycine, Thréonine d'une part ; Ac.Aspartique, Ac.Glutamique d'autre part.

L'interprétation de cet "effet bloc" est difficile : en effet il n'est pas possible de différencier les influences respectives du régime, du capital génique, ou de tout autre facteur inconnu sur ces variables. En fait nous verrons plus loin que, dans les conditions de l'investigation réalisée ici, l'infuence du régime est sans doute peu importante.

En conclusion il n'est pas sans intérêt de savoir que l'hétérogénéité des individus est effectivement un facteur à prendre en compte lorsque l'on se propose de comparer ces variables.

b) Différences de moyennes pour certaines variables.

Ces différences concernent l'Urée, l'ac.Glutamique et l'Ethanolamine augmentés et la Sérine abaissée chez les trisomiques 21.

On peut évoquer au moins deux processus qui puissent motiver ces particularités :

- anomalies physiologiques telles que différences d'absorption intestinale ou d'élimination rénale,
- anomalies métaboliques.

Il est impossible de trancher entre ces deux éventualités sans études plus approfondies. Nous suggérons cependant, dans le cadre de cette seconde hypothèse quelques remarques en analysant chacune des différences.

- Urée : Les moyennes de la Citrulline, de l'Arginine, de l'Ornithine, produits participant au cycle de l'Urée, sont semblables dans les deux lots. Cependant, du fait de la circularité de cette chaine métabolique, on peut imaginer qu'une augmentation parallèle de toutes

les constantes de vitesse des réactions enzymatiques du cycle n'aurait pour conséquence qu'une augmentation de l'Urée sans variation des métabolites intermédiaires. Cette accélération de la formation d'Urée pourrait être isolée ou consécutive à d'autres anomalies biochimiques.

- Acide Glutamique : L'importance de cet acide dans le métabolisme général induit la multiplicité des hypothèses pouvant expliquer sa forte augmentation, hypothèses que l'on peut cependant tenter de classer en deux catégories:

- Anomalie importante au vosinage proche de l'Acide Glutamique. Dans ce cas les taux des produits ayant un rapport métabolique étroit avec lui devraient être modifiés. Ceux que nous avons dosés (ac. Aspartique, Ornithine, Proline, Glutamine, Lysine, Histidine) ont des moyennes comparables dans les deux lots ; ce qui n'exclut pas une modification quantitative d'autres métabolites non mesurés tels que l'acide α cetoglutarique ou l'acide γ-aminobutyrique dont on connait le rôle dans le système nerveux central.

- Anomalie plus complexe touchant un des grands mécanismes biochimiques dans lesquels l'ac. Glutamique joue un rôle. Nous évoquons ici ses rapports avec le cycle de Krebs, la désamination oxydative et surtout la transamination des acides aminés. Il est par exemple probable qu'une accélération de certaines réactions de transamination provoquerait une augmentation du taux de cet acide.

- Sérine et Ethanolamine : Nous ferons deux remarques à propos de ces différences, analysées simultanément :

- d'une part il est tentant d'envisager une cause commune pouvant modifier les moyennes de ces deux produits : la décarboxilation de la Sérine en Ethanolamine. Une accélération de cette réaction chez les

trisomiques 21 ne serait pas incompatible avec l'observation : diminution du taux de Sérine et augmentation du taux d'Ethanolamine.

- d'autre part ces différences de moyennes pourraient avoir un rapport avec la pathogénie de la débilité mentale des trisomiques 21. On sait en effet qu'à partir de la Sérine est synthétisée la sphingosine précurseur des sphingo-lipides, constituants du système nerveux.. On sait aussi qu'à partir de l'Ethanolamine est formée la Choline dont l'association

. avec un dérivé de la sphingosine permet la synthèse de la sphingomyéline

. avec l'Acétylcoenzyme A donne l'Acetyl-choline, médiateur chimique au niveau des synapses.

- - - - - - - -

III - ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE ACIDES AMINES

1 - Introduction

A la suite de l'analyse statistique ci-dessus, nous avons cherché à comparer trisomiques 21 et témoins d'une autre façon. Nous avons calculé d'une part chez les malades, d'autre part chez les non-malades les coefficients de corrélation de chaque produit dosé avec tous les autres. Il nous a semblé plus intéressant de faire porter notre étude sur les coefficients de corrélation partielle à âge, surface corporelle et temps de conservation des sérums constants, éliminant ainsi l'influence éventuelle de ces variables sur les corrélations entre acides aminés.

Sur le tableau V figurent ces coefficients de corrélations. Dans chaque case figurent deux coefficients : en haut celui calculé à partir des témoins en bas celui calculé à partir des trisomiques 21.

En Annexe 1 figurent des rappels sur les définitions de corrélation et de corrélation partielle.

2 - Comparaison entre trisomiques 21 et témoins.

La signification physique de ces coefficients de corrélation est certainement complexe mais peut être en relation avec les interactions multiples entre les chaines métaboliques. Nous tenterons plus loin de l'éclaircir.

Quoi qu'il en soit, il n'y a aucune raison à priori pour que la corrélation entre deux acides aminés quelconques chez les témoins ne soit pas du même ordre de grandeur chez les trisomiques 21. Si

une différence existe on peut supposer qu'elle soit le reflet d'une anomalie touchant l'un ou l'autre de ces acides aminés ou les deux.

Il est donc intéressant de tester la différence séparant la valeur du coefficient de corrélation entre deux acides aminés chez les témoins et la valeur du coefficient entre ces deux mêmes acides aminés chez les trisomiques 21 (coefficients que nous appellerons homologues).

Cette comparaison est possible en transformant r en une variable z qui a une distribution de Laplace-Gauss (7). Nous mentionnons ce test en annexe 2.

Dans le tableau V les coefficients homologues entourés d'un cadre à trait gras sont significativement différents ($\alpha < 5\%$).

Indice comparatif entre trisomiques 21 et témoins pour chaque produit dosé.

On peut savoir quels sont les acides aminés pour lesquels on observe le plus de différences entre coefficients homologues. D'après l'hypothèse faite ci-dessus, ceux-ci seraient les plus probablement affectés d'une anomalie métabolique. Nous avons donc établi pour chaque acide aminé un indice égal à la somme du carré des différences entre les coefficients de corrélations homologues de cet acide aminé. Ainsi en appelant a_t, b_t, c_t ... les produits a, b, c... dosés chez les témoins et a_m, b_m, c_m .... les mêmes produits dosés chez les malades, $r(a_t, b_t)$, $r(a_t, a_c)$ ... sont les coefficients de corrélation entre a_t et b_t, entre a_t et a_c, etc ; de même $r(a_m, b_m)$, $r(a_m, c_m)$ ... sont les coefficients de corrélation entre a_m et b_m, entre a_m et c_m, etc... ; et $r(a_t, b_t)$ et $r(a_m, b_m)$ sont homologues. Pour notre indice nous avons utilisé

	TAU	URE	ASP	THR	SER	GLN	GLU	PRO	CIT	GLY	ALA	aNB	VAL	MET	ILE	LEU	TYR	PHE	ETH	AMN	ORN	LYS	TRY	HIS	ARG
TAU		-.28 -.40	+.95* +.85*	+.13 +.25	+.71* +.72*	+.26 +.44	+.92* +.55	+.32 +.83*	+.22 -.12	+.55 +.62	+.00 +.32	-.35 -.49	-.47 -.65	+.61 +.60	-.20 -.65	+.22 -.59	+.64 +.30	+.31 +.56	+.47 +.67	+.28 +.33	+.63 +.35	+.42 +.35	+.39 -.21	+.55 +.69	-.09 +.04
URE	-.28 -.40		-.44 -.64	-.41 +.02	-.39 -.42	-.20 -.21	-.80* -.59	-.80* -.59	+.47 +.70*	-.76* +.19	-.46 +.42	+.41 +.19	+.09 +.31	-.16 +.34	+.48 +.04	+.24 +.06	-.71* +.39	+.41 +.26	-.06 +.45	-.07 +.35	+.71* +.77*	-.68 -.35	+.61 +.41	-.60 +.52	+.69 +.23	+.25 +.49
ASP	+.95* +.85*	-.44 -.64		+.15 -.09	+.60 +.59	+.18 +.25	+.65 +.67	+.59 +.83*	+.01 -.31	+.65 +.28	-.03 -.04	-.24 -.39	-.50 -.61	+.57 +.43	-.40 -.46	+.17 -.31	+.71* +.26	+.41 -.18	+.75* +.27	+.19 +.67	+.75* +.31	-.32 -.45	+.58 +.18	+.61 +.38	+.16 -.37	+.56 +.36
THR	+.13 +.25	-.41 +.02	+.15 -.09		+.52 +.65	-.09 +.78*	-.10 -.04	+.60 +.40	+.46 -.26	+.71* +.54	+.54 +.30	-.02 +.46	+.39 +.05	+.09 +.21	-.23 -.17	+.10 -.62	+.73* +.17	+.46 -.30	+.46 +.23	+.54 +.67	+.56 +.37	+.43 +.56	+.61 +.13	+.15 +.23	-.69 -.26	+.54 +.48
SER	+.71* +.72*	-.39 -.42	+.60 +.59	+.52 +.65		+.40 +.89*	+.62 +.60	+.72* +.76*	+.44 +.47	+.62 +.54	+.37 +.54	-.44 -.07	-.13 -.59	+.43 +.21	+.10 -.62	-.23 -.62	+.73* +.46	+.54 +.06	+.80* -.03	-.03 -.34	+.87* +.49	+.55 +.23	+.80* +.48	+.85 +.23	+.42 +.48	+.60 +.19
GLN	+.26 +.44	-.20 -.21	+.18 +.25	-.09 +.78*	+.40 +.89*		+.37 +.44	+.45 +.52	-.01 -.16	+.03 +.39	-.11 -.10	-.24 -.23	-.45 -.87*	+.09 +.05	+.05 +.38	+.17 +.47	+.09 +.05	+.56 +.47	+.40 +.19	+.84* +.25	+.24* +.84*	+.93* +.46	-.03 -.29	+.87* +.19	+.53 +.68
GLU	+.92* +.55	-.51 -.26	+.95* +.67	+.10 -.04	+.62 +.60	+.37 +.44		+.69 +.56	+.07 -.31	+.89* +.61	+.03 +.39	+.67 +.48	+.14 -.41	+.57 +.38	+.52 +.47	+.53 +.55	+.66 +.77*	+.26 +.63	+.07 -.23	+.08 +.26	+.39 +.91*	+.37 -.39	+.71* +.93*	-.04 +.02	+.85 +.73*	+.18 -.00	+.65 +.73*
PRO	+.32 +.83*	-.80* -.59	+.59 +.83*	+.60 +.40	+.72* +.76*	+.45 +.52	+.69 +.56																			
CIT	+.22 -.12	+.47 +.70*	+.01 -.31	+.46 -.26	+.44 -.47	+.23 -.59	-.01 -.16	+.07 -.31																		
GLY	+.55 +.62	-.76* +.19	+.65 +.28	+.71* +.54	+.62 +.54	+.03 +.39	+.87 +.42	+.89* +.61	+.03 +.39																	
ALA	+.00 +.32	-.46 +.42	+.03 -.04	+.54 +.30	+.37 -.03	-.11 -.10	+.14 -.41	+.62 +.13	+.00 +.49	+.67 +.48																
aNB	-.35 -.49	+.41 +.19	-.24 -.39	-.02 +.46	-.44 +.07	-.31 +.34	-.24 -.23	-.20 -.12	+.16 -.27	-.07 -.15	+.17 -.12															
VAL	-.47 -.65	+.09 +.31	-.50 -.61	+.39 +.05	-.13 -.59	-.45 -.38	-.45 -.87*	+.01 -.46	+.14 +.12	+.17 -.41	+.76* +.33	+.45 +.58														
MET	+.61 +.60	-.16 +.34	+.57 +.43	+.58 +.09	+.43 +.21	+.09 +.05	+.57 +.38	+.52 +.47	+.53 +.55	+.66 +.77*	+.26 +.63	+.07 -.23	+.08 +.26													
ILE	-.20 -.65	+.48 +.04	-.40 -.46	+.01 -.17	-.23 -.62	+.10 -.54	-.29 -.77*	-.26 -.40	+.47 +.08	-.25 -.53	+.02 +.08	+.13 +.48	+.39 +.91*	+.37 -.39												
LEU	+.22 -.59	+.24 +.06	+.17 -.31	-.08 -.32	-.24 -.66	+.17 -.56	+.23 -.68	-.06 -.38	+.26 +.02	+.01 -.62	-.24 +.11	+.16 +.44	-.10 +.88*	+.64 -.26	+.71* +.93*											
TYR	+.64 +.30	-.71* +.39	+.71* +.26	+.41 -.18	+.73* -.17	+.46 -.30	+.80* +.23	+.95* +.27	+.03 +.67	+.85* +.57	+.57 +.56	-.13 -.21	-.08 -.05	+.49 +.90*	-.32 -.11	-.04 +.02										
PHE	+.31 +.56	-.41 +.30	+.19 +.45	+.30 +.04	+.56 +.42	+.54 +.06	+.40 +.19	+.68 +.37	+.19 +.38	+.50 +.49	+.65 +.67	-.29 -.08	+.29 -.05	+.42 +.88*	+.37 -.17	+.18 -.00	+.85 +.73*								
ETH	+.47 -.67	-.06 +.06	+.53 -.45	-.32 -.76*	-.21 -.77*	+.12 -.75*	+.55 -.41	+.06 -.77*	-.18 -.06	+.14 -.78*	-.31 -.41	+.07 -.22	-.43 +.26	+.48 -.62	+.21 +.44	+.81* +.42	+.16 -.34	+.05 -.54							
AMN	+.28 +.33	-.07 -.35	+.10 +.28	-.32 +.31	+.42 +.19	+.84* -.03	+.25 -.34	+.18 +.49	+.10 +.05	-.21 +.23	-.22 +.48	-.63 +.11	-.49 +.36	-.18 +.19	+.08 +.46	-.03 +.34	+.23 +.13	+.48 +.34	-.02 -.32						
ORN	+.63 +.35	-.71* -.11	+.75* +.13	+.39 +.33	+.61 +.23	+.36 +.13	+.84* +.28	+.93* +.46	-.03 +.19	+.87* +.68	+.55 +.19	+.00 -.35	-.08 -.36	+.54 +.31	-.34 -.42	+.04 -.54	+.98* +.33	+.54 -.13	+.29 -.39	+.07 +.02						
LYS	+.42 +.35	-.68 -.41	+.61 +.18	+.58 +.38	+.82 +.12	-.28 +.02	+.53 -.29	+.58 +.50	-.19 -.10	+.83* +.31	+.31 +.47	-.03 -.21	-.01 +.14	+.60 +.08	-.31 +.12	+.13 +.03	+.51 +.10	+.05 -.06	+.38 -.31	-.51 +.61	+.62 +.84				
TRY	+.39 -.21	-.60 +.52	+.61 -.37	+.16 -.26	+.15 -.69	+.40 -.76*	+.70* -.50	+.69 -.29	-.20 +.82*	+.61 +.19	+.16 +.64	+.17 -.27	-.30 +.43	+.43 +.37	-.28 +.37	+.31 +.34	+.75* +.62	+.23 +.23	+.57 +.22	-.09 +.21	+.82* +.29	+.62 +.34			
HIS	+.55 +.69	-.69 +.23	+.57 +.36	+.33 +.32	+.60 +.43	+.79* +.25	+.85 +.42	+.80* +.48	+.06 +.29	+.54 +.83*	+.08 +.90	-.56 -.43	-.50 -.56	+.31 +.78*	-.28 -.78*	-.01 -.70*	+.75* +.58	+.51 +.52	+.13 -.63	+.38 -.12	+.88 +.63	+.33 +.83	+.98 +.16		
ARG	-.09 +.04	+.25 +.49	-.18 -.06	-.55 -.35	-.52 -.38	-.08 -.26	-.14 -.21	-.50 -.38	-.30 +.24	-.43 -.19	-.38 +.46	-.27 -.31	-.12 +.10	-.03 +.30	+.57 -.13	+.60 +.13	-.48 +.29	+.02 +.46	+.55 +.12	+.15 -.33	-.46 -.34	-.19 -.24	-.23 +.30	-.29 +.29	

-ABREVIATIONS:TAU:Taurine;URE:Urée;ASP:Ac.Aspartique;
THR:Thréonine;SER:Sérine;GLN:Glutamine;
GLU:Ac.Glutamique;PRO:Proline;CIT:Citrulline;
GLY:Glycocolle;ALA:Alanine;aNB:Ac.alpha-amino
-butirique;VAL:Valine;MET:Méthione;ILE:Iso-
-leucine;LEU:Leucine;TYR:Tyrosine;PHE:Phenyl-
-alanine;ETH:Ethanolamine;AMN:Ammoniaque;
ORN:Ornithine;LYS:Lysine;TRY:Tryptophane;
HIS:Histidine;ARG:Arginine.

-(*):Coefficient de corrélation significativement différent de zéro(α≤5%)

-Les coefficients de corrélation homologues encadrés sont significativement différents(α≤5%).(Voir test en Annexe II)

TABLEAU V - Corrélations entre Acides Aminés -
Pour chaque variable les coefficients de corrélation supérieurs ont été calculés à partir des témoins, les coefficients inférieurs à partir des trisomiques 21.

les transformées z des coefficients r. L'indice pour le produit a s'écrit ainsi :

$$Sa = \left[z(a_t , b_t) - z(a_m , b_m) \right]^2 + \left[z(a_t , c_t) - z(a_m , c_m) \right]^2 + \ldots\ldots$$

Sa représente donc l'indice comparatif des corrélations pour le produit a.

Le tableau VI donne la valeur de S pour chaque produit dosé.

On voit que trois variables ont des indices qui se détachent nettement des autres : Tyrosine, Tryptophane, Ethanolamine.

L'indice choisi ici n'est pas le seul concevable. Il a l'inconvénient de sommer de petites et de grandes différences, ces dernières étant les principales responsables de la valeur de l'indice et présentant évidemment un grand intérêt en soi.

Cependant l'hypothèse de l'appréhension des différences métaboliques par cette méthode semble vraisemblable puisque l'indice du Tryptophane dont le métabolisme est modifié chez les trisomiques 21, est très élevé. D'autre part, il n'est peut être pas fortuit que cette méthode révèle trois précurseurs de médiateurs synaptiques du système nerveux : la Sérotonine, les amines sympathicomimétiques (Noradrénaline, Adrénaline) et l'acéthylcholine, médiateurs dont les modifications quantitatives pourraient être en rapport avec la débilité mentale des trisomiques 21.

Cette méthode permettrait donc d'orienter les investigations biochimiques sur un nombre limité de métabolismes avec une forte probabilité d'y découvrir des anomalies.

Acides Aminés et autres produits dosés	Valeur de l'Indice S
TYR.	15.22
TRY.	14.94
ETH.	14.64
GLU.	11.45
GLN.	11.10
ORN.	10.80
LEU.	10.11
PRO.	9.70
URE.	9.56
VAL.	8.19
AMM.	8.15
GLY.	7.53
MET.	7.47
ILE.	7.27
SER.	7.00
HIS.	6.81
CIT.	6.77
ASP.	6.64
TAU.	5.86
ALA.	5.39
LYS.	5.36
THR.	4.92
ARG.	4.58
PHE.	4.24
aNB.	3.10

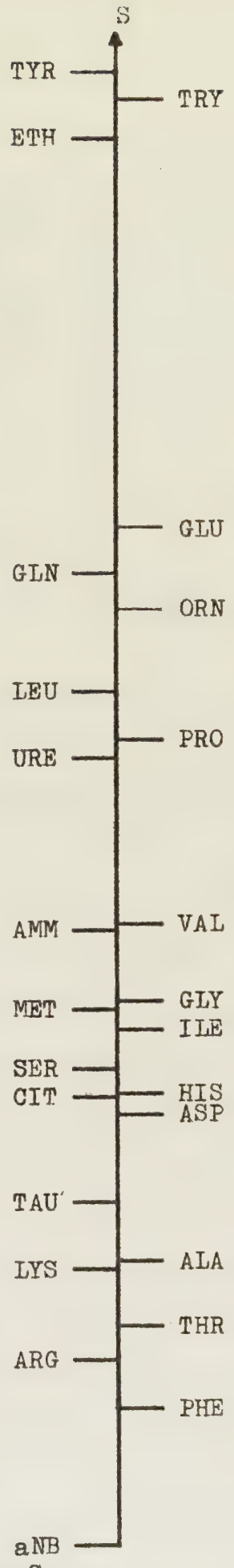


TABLEAU VI: Valeur de l'Indice S pour chaque Acide Aminé ou autre produit dosé

3 - Proposition d'un modèle biochimique pour expliquer les coefficients de corrélation et leurs différences éventuelles.

Pour pouvoir connaitre le substratum physiologique et biochimique de la corrélation entre deux acides aminés, il faudrait pouvoir connaitre les paramètres qui influent sur le taux de chacun de ces acides, et l'intensité de leur influence.

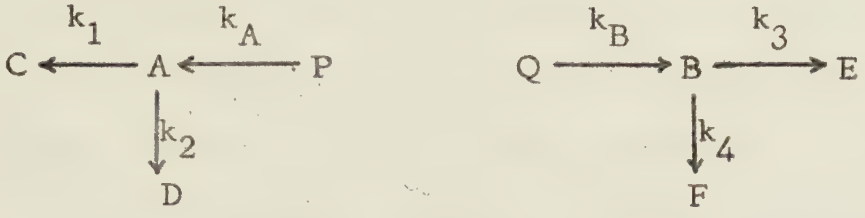
Parmi les paramètres possibles, il y a :

- le régime alimentaire , différent pour chaque sujet appartenant à un même lot (témoin ou malade)
- le temps : la période écoulée entre l'heure du repas et celui du prélèvement est variable d'un individu à l'autre
- les constantes physiologiques et caractéristiques biochimiques relatives à chaque produit.

A notre connaissance il n'existe pas d'étude faite chez des sujets à jeun depuis 12 heures, sur l'influence du régime sur le taux des acides aminés et l'évolution dans le temps de ceux-ci entre 12 h et 16 h après un repas du soir (période durant laquelle furent effectués tous nos prélèvements). Cependant, à l'analyse des travaux sur le rythme circadien des amino-acides (8,9) il semble que 12 heures après un repas du soir, le régime influe peu sur le niveau des acides aminés et que la variation de ceux-ci au cours du temps soit faible. Nous admettrons donc que le niveau des produits dosés ici peut être considéré comme pratiquement indépendant du régime et du temps et essentiellement déterminé par les constantes physiologiques et biochimiques qui leur sont liées.

Les maladies métaboliques nous montrent que les taux des acides aminés sont le reflet de leur métabolisme intra-cellulaire.

Si A et B sont deux produits n'appartenant pas à la même chaine métabolique, on peut concevoir le modèle théorique simplifié suivant de leur métabolisme :



- k_A est le nombre de molécules de P transformées en A par seconde

- k_1 et k_2 le nombre de molécules A transformées en C et D par seconde.

- k_B k_3 k_4 ont des significations identiques pour B.

Lorsque l'on effectue le prélèvement, A et B sont considérés comme pratiquement constants en fonction du temps ; la résolution des équations de cinétique enzymatique Michaelienne permet d'écrire qu'à ce moment : (voir Annexe III)

$$A = \frac{k_A \; P}{k_1 + k_2} \qquad \text{et} \qquad B = \frac{k_B \; Q}{k_3 + k_4}$$

A et B varient d'un individu à l'autre, donc aussi k_A P , k_1 , k_2 et k_B Q, k_3 , k_4 qui peuvent être traités comme des variables aléatoires. En effet une de ces variables (vitesse de réaction k_1 par exemple) n'a aucune raison à priori d'être constante d'un individu à l'autre puisqu'elle est liée à :

- la quantité du ou des enzymes agissant dans cette réaction

- les quantités de coenzymes et des autres substrats intervenant dans cette catalyse

- les concentrations d'effecteur (inhibiteur ou activateur) de cette réaction

Si l'on suppose que chez un même individu il existe entre les valeurs d'un paramètre de A (k_1 par exemple) et un paramètre de B (k_3 par exemple) une grande interdépendance parce que les enzymes, coenzymes, substrats ou effecteurs des réactions $A \longrightarrow C$ et $B \longrightarrow E$ sont identiques ou ont des relations biochimiques étroites, on peut alors prévoir

- que les taux de A et B seront corrélés
- qu'une anomalie biochimique ayant pour conséquence une modification de la relation qui lie k_1 à k_3 (les autres paramètres gardant des distributions identiques) entrainerait un changement de corrélation entre A et B, sans que forcément varient leurs moyennes et leurs variances.

Ce modèle esquissé est sans doute très simplifié et la formulation mathématique de la corrélation entre A et B en fonction des liaisons éventuelles entre certains paramètres est complexe. Néanmoins il tendrait à prouver que les valeurs de deux métabolites n'appartenant pas à la même chaine métabolique peuvent être liées par des relations biochimiques (enzymes, coenzymes communs, régulation allostérique, etc...) et qu'une anomalie affectant le métabolisme d'un constituant quelconque de l'organisme peut :

- ne pas être soupçonnée par une comparaison de moyenne ou de variance. C'est le cas du tryptophane
- mais être révélée par une méthode analytique plus fine : l'étude comparée des corrélations entre cette variable et toutes les autres.

IV - CONCLUSIONS

La comparaison des acides aminés sanguins et de quelques uns de leurs métabolites dosés chez 11 enfants témoins et 11 enfants trisomiques 21 fait apparaitre deux ordres de faits :

1 - Le protocole de notre investigation (11 familles comprenant chacune un témoin et un malade) et l'analyse statistique qui lui est adaptée (analyse de la variance) nous permettent de mettre en évidence des différences de moyennes significatives : augmentation des taux

- de l'urée,
- de l'acide glutamique ,
- de l'ethanolamine ,

diminution du taux

- de la sérine - chez les trisomiques 21. Nous évoquons diverses hypothèses d'anomalies métaboliques pouvant expliquer chacune de ces différences.

2 - Parce que, dans cette maladie par surdosage génique, des moyennes égales ne peuvent faire écarter l'existence d'une anomalie biochimique (c'est le cas du Tryptophane) nous proposons une nouvelle méthode d'analyse : la comparaison des corrélations entre acides aminés calculées d'une part chez les témoins, d'autre part chez les malades.

Cette analyse nous permet de conclure que trois variables ont des métabolismes très probablement modifiés dans la trisomie 21

- Tyrosine
- Tryptophane
- Ethanolamine , tous trois précurseurs des médiateurs synaptiques du système nerveux. Nous proposons également un modèle biochimique tendant à démontrer la sensibilité de cette méthode dans la

détection d'anomalies biochimiques quantitativement peu importantes (comme celles déjà connues du métabolisme du tryptophane).

Malgré le nombre réduit des observations cette comparaison entre trisomiques 21 et témoins confirme que le métabolisme du tryptophane n'est sans doute pas le seul affecté dans cette maladie.

Elle fait naître l'espoir de pouvoir , par l'exploration plus approfondie d'un nombre limité de métabolismes, éclaircir la pathologie de la débilité mentale dans la trisomie 21, qu'il serait alors possible d'éviter ou de guérir par une thérapeutique appropriée.

ANNEXE I

Corrélation ; corrélation partielle.

L'emploi de la corrélation permet l'étude de la liaison entre caractères quantitatifs. (Voir les ouvrages de SCHWARTZ (10) et GREMY (11)

Si l'on dose chez n. individus les variables x et y on peut se demander si les variations de x sont liées aux variations de y. Le test d'indépendance entre x et y est basé sur le coefficient de corrélation observé r variant entre - 1 et + 1

$$r(x,y) = \frac{\text{Covariance de } x \text{ et } y}{\sqrt{\text{variance de } x \times \text{variance de } y}} = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right]\left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right]}}$$

Si r est significativement différent de zéro, on peut conclure qu'il existe une relation monotone entre x et y. (Lorsque l'échantillon est petit cette méthode suppose qu'au moins une des variables ait une distribution normale et une variance constante pour toute valeur de l'autre variable).

Le test t de FISHER et YATES à n-2 degrés de liberté permet de tester que r est différent de zéro :

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n - 2}$$

Si u est une autre variable liée à x et y, [r (x,u) et r (y,u)] il peut être intéressant de savoir ce que devient la liaison entre x et y pour une certaine valeur de u constante. Ceci revient à éliminer le rôle que joue u dans la liaison entre x et y. Le coefficient de corrélation entre x et y pour u constant est appelé coefficient de corrélation partielle r (x y , u) :

$$r(x\,y,\,u) = \frac{r(x\,y) - r(x\,u).r(y\,u)}{\sqrt{\left[1 - r^2(x\,u)\right].\left[1 - r^2(y\,u)\right]}}$$

La significativité de $r(x\,y,u)$ est testée par

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \quad x \quad \sqrt{n - 3}$$ avec n-3 degrés de liberté.

Si l'on veut connaitre le coefficient de corrélation entre x et y pour u et une autre variable v constantes

$$r(x\,y,\,u\,v) = \frac{r(x\,y,u) - r(x\,v,u).r(y\,v,\,u)}{\sqrt{\left[1 - r^2(x\,v,u)\right].\left[1 - r^2(y\,v,u)\right]}}$$

ANNEXE II

Comparaison de deux coefficients de corrélation r_1 et r_2 (11)

Soit $r(x,y)$ le coefficient de corrélation calculé à partir de n couples des variables x et y.

Si $r(x,y)$ est significativement différent de zéro, sa distribution n'est pas normale ou "Gaussienne".

On peut cependant transformer r en une variable qui a une distribution de Gauss : $z = \frac{1}{2} \text{ Log. } \frac{1+r}{1-r}$

La variance de z est fonction du nombre n de couples x , y sur lequel on a calculé r.

$$\sigma^2 z = \frac{1}{n-3}$$

Soit r_1 le coefficient de corrélation entre deux variables x et y estimé à partir d'un certain échantillon et r_2 le coefficient de corrélation entre x et y estimé à partir d'un autre échantillon. On peut comparer r_1 et r_2 . La quantité

$$\varepsilon = \frac{z_1 - z_2}{\sqrt{\sigma^2 z_1 + \sigma^2 z_2}}$$

est distribué selon une loi normale réduite (ε). Si ε égale ou dépasse 1,96 , r_1 et r_2 sont significativement différents au risque d'erreur consenti: $\alpha = 5\%$.

N.B_1 : Le test de la différence entre coefficients de corrélation partielle est basé sur le même principe mais dans ce cas :

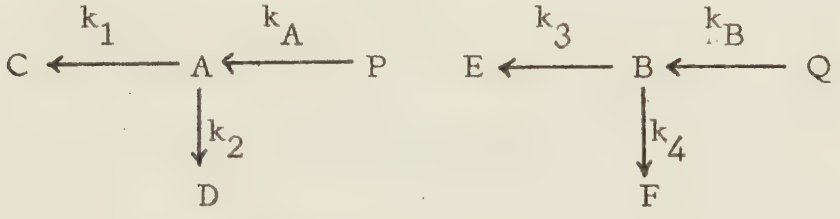
$\sigma^2 z = \frac{1}{n-p-3}$ ou p est le nombre de variables tenues constantes.

N.B.$_2$: Le test décrit ci-dessus implique que r_1 et r_2 soient estimés à partir d'échantillons "physiquement" indépendants. Or dans notre étude les coefficients de corrélation homologues que nous comparons, ne sont pas indépendants puisque témoins et trisomiques 21 sont regroupés par famille.

On peut montrer que le test ε perd alors en puissance ($\sigma^2(z_1 - z_2) < \sigma^2 z_1 + \sigma^2 z_2$) c'est à dire que le nombre de différences significatives trouvé ici est sans doute sous estimé par rapport au nombre de différences réelles.

ANNEXE III

Le modèle biochimique simplifié des métabolismes de A et B, si l'on suppose que les taux sanguins de A et B sont le reflet de leurs métabolismes intra-cellulaire est :



où - A et B sont les produits dosés

- C, D, E, F leurs métabolites

- P et Q les constituants dont ils proviennent (les protéines par exemple)

- les constantes k sont les constantes enzymatiques de réactions : nombre de molécules de substrat transformées par seconde.

Si dans ce modèle :

- les enzymes sont Michaeliens

- les constantes k ne varient pas au cours du temps

- P et Q sont grands par rapport à k_A et k_B et ne varient pas au cours du temps

on peut écrire l'équation de la vitesse de disparition de A

$$- \frac{d A}{d t} = (k_1 + k_2) A - k_A P$$

L'intégration de cette équation différentielle donne

$$A = \left(A_o - \frac{k_A P}{k_1 + k_2}\right) e^{- (k_1 + k_2) t} + \frac{k_A P}{k_1 + k_2}$$

où - t est la mesure du temps

- Ao la quantité de produit A au temps zéro.

Or si, comme nous le laisse supposer les conditions du dosage, A est pratiquement indépendant du régime (Ao) et du temps au moment du prélèvement, à cet instant

$$A = \frac{k_A P}{k_1 + k_2}$$

Par la même méthode on arrive à

$$B = \frac{k_B Q}{k_3 + k_4}$$

BIBLIOGRAPHIE

1 - LEJEUNE J., GAUTIER M. TURPIN R. - 1959
Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.
C.R. Acad. Sci. 248, 1721-1722

2 - LEJEUNE J.
Gene dosage effects in man
International Seminar on Medical Genetics
University Alabama Sept. 1966

3 - JEROME H., LEJEUNE J., TURPIN R.
Etude de l'excrétion de certains métabolites du tryptophane chez les enfants mongoliens.
C.R. Acad. Sci. 1960, 251, 474-476

4 - JEROME H.
Chromosomes en enzymes
Ann. Biol. Clin. 1964, 22, 1-2, 59-74

5 - JEROME H.
Les anomalies du métabolisme du tryptophane dans la trisomie 21.
Union Méd. du Canada - Tome 97 - Juillet 1968

6 - 10 - SCHWARTZ D.
Méthode statistique à l'usage des médecins et des biologistes.
Edit. Méd. Flammarion

7 - 11 - GREMY F., SALMON D.
Bases statistiques pour la Recherche Médicale.et biologique.
Edit. Dunod.

8 - WURTMAN R.J., ROSE C.M., CHIAN CHOU M.S. LARIN F.F.
Daily Rythms in the concentration of various amino-acides in human Plasma.
New Engl. J. of Med. 1968 - 25, 4, 171-175

9 - FEIGIN R.D., KLAINER A.S., BEISEL W.R.
Factors affecting circadian periodicity of Blood Amino-Acids in Man.
Metabolism 17, N° 9 September 764-775 - 1968

Vu le Président de Thèse

Pr. J. LEJEUNE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. H. JEROME

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET